

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80349

(P2002-80349A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード*(参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1 4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-268899(P2000-268899)

(22) 出願日 平成12年9月5日(2000.9.5)

(71) 出願人 000003964

日東電工株式会社

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

(72) 発明者 堀 光彦

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

(72) 発明者 松岡 賢介

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

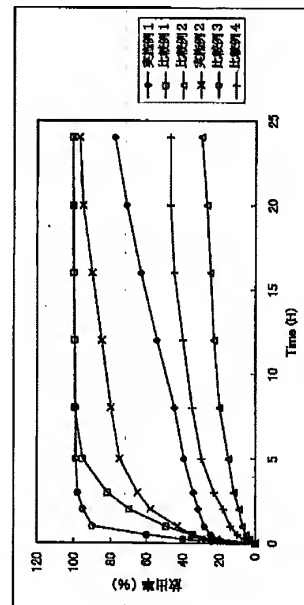
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57) 【要約】

【課題】 薬物を持続的に体内に経皮吸収させて、所望の薬理効果を十分に発揮でき、しかも薬物による皮膚刺激が抑制された経皮吸収製剤を提供する。

【解決手段】 支持体の少なくとも片面に、放出制御層を含む粘着剤層を形成してなる経皮吸収製剤であって、当該粘着剤層が、粘着剤と、0.5～60重量%の薬物（但し、1, 2-エタンジオール誘導体を除く）を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の少なくとも片面に、放出制御層を含む粘着剤層を形成してなる経皮吸収製剤であって、当該粘着剤層が、粘着剤と、0.5～60重量%の薬物（但し、1, 2-エタジオール誘導体を除く）を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。

【請求項2】 粘着剤が、（メタ）アクリル酸 $C_{2\sim 18}$ アルキルエステルを重合成分として40重量%以上含む重合体を主成分とするアクリル酸エステル系粘着剤；ポリイソブチレン、ポリイソプレンおよびスチレン-ジエネ-スチレン共重合体から選ばれる少なくとも一種を主成分とするゴム系粘着剤；および、ジメチルシロキサン単位を含むポリオルガノシロキサンを主成分とするシリコーン系粘着剤からなる群より選ばれる少なくとも一種である、請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項3】 粘着剤層が、さらに、グリコール類、油脂類、脂肪酸類、アルコール類および脂肪酸エステル類からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機液状成分を含有する、請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項4】 粘着剤がポリイソブチレンを主成分とするゴム系粘着剤であり、粘着剤層がさらに高級脂肪酸の低級アルキルエステルを含有する、請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項5】 放出制御層がプラスチック多孔質膜である、請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項6】 プラスチック多孔質膜が高分子量ポリエチレン多孔質膜である、請求項5記載の経皮吸収製剤。

【請求項7】 プラスチック多孔質膜の気孔率が20～60%である、請求項5または6記載の経皮吸収製剤。

【請求項8】 放出制御層を含む粘着剤層が、支持体側から順に、粘着剤層A/放出制御層/粘着剤層Bの積層構造を有する、請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項9】 粘着剤層B中の薬物の含有量が、200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下である、請求項8記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬物（但し、1, 2-エタジオール誘導体を除く）を特定量含有し、持続的に生体内に薬物を経皮吸収させると共に、薬物による皮膚刺激が抑制された経皮吸収製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

【0003】近年、薬物を体内に投与方法として、投薬の簡便性や投薬制御の簡便性等の点で、粘着剤によって皮膚に貼着する貼付剤タイプの製剤、所謂、経皮吸収製剤が多くの薬物において検討されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、本来、

皮膚は生体を外部環境から守るための防御組織として機能し、外界からの異物の侵入に対しては強固なバリア性を有しているため、経皮投与する薬物の薬理効果を十分に発現させるためには、このバリア機能に勝る皮膚透過性を発揮する経皮吸収製剤を開発する必要がある。

【0005】このような皮膚透過性を向上させる方法としては、一般に経皮吸収促進剤を粘着剤中に配合する方法；皮膚に通電してイオン化させた薬物を経皮吸収させるイオントフォレシス；超音波を用いたフォノフォレシスのような物理的に薬物を経皮吸収させる方法；等が検討されている。

【0006】しかしながら、用いる薬物の中には、経皮吸収する際に皮膚刺激を併発する化合物も多く報告されている。上述のように、経皮吸収製剤は薬物を経皮的に体内に吸収させることを目的としているので、このような薬物による皮膚刺激を併発し得る薬物を経皮吸収させるには、薬物による皮膚刺激を起こさないレベルで、薬物を十分に体内に経皮吸収させるという、相反する作用を兼備させることが望まれている。

【0007】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは、薬物を持続的に体内に経皮吸収させて、所望の薬理効果を十分に発揮でき、しかも薬物による皮膚刺激が抑制された経皮吸収製剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、放出制御層を含む粘着剤層を支持体の少なくとも片面に形成することによって、粘着剤層中の薬物の放出量や放出速度を制御し、薬理効果の発現に充分な量の薬物を持続的に経皮吸収させることができると共に、薬物による皮膚刺激が抑制された経皮吸収製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】即ち、本発明は以下の通りである。

(1) 支持体の少なくとも片面に、放出制御層を含む粘着剤層を形成してなる経皮吸収製剤であって、当該粘着剤層が、粘着剤と、0.5～60重量%の薬物（但し、1, 2-エタジオール誘導体を除く）を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。

(2) 粘着剤が、（メタ）アクリル酸 $C_{2\sim 18}$ アルキルエステルを重合成分として40重量%以上含む重合体を主成分とするアクリル酸エステル系粘着剤；ポリイソブチレン、ポリイソプレンおよびスチレン-ジエネ-スチレン共重合体から選ばれる少なくとも一種を主成分とするゴム系粘着剤；および、ジメチルシロキサン単位を含むポリオルガノシロキサンを主成分とするシリコーン系粘着剤からなる群より選ばれる少なくとも一種である、上記(1)記載の経皮吸収製剤。

(3) 粘着剤層が、さらに、グリコール類、油脂類、脂肪酸類、アルコール類および脂肪酸エステル類からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機液状成分を含有する、上記(1)記載の経皮吸収製剤。

(4) 粘着剤がポリイソブチレンを主成分とするゴム系

粘着剤であり、粘着剤層がさらに高級脂肪酸の低級アルキルエステルを含有する、上記(1)記載の経皮吸収製剤。

(5) 放出制御層がプラスチック多孔質膜である、上記(1)記載の経皮吸収製剤。

(6) プラスチック多孔質膜が高分子量ポリエチレン多孔質膜である、上記(5)記載の経皮吸収製剤。

(7) プラスチック多孔質膜の気孔率が20~60%である、上記(5)または(6)記載の経皮吸収製剤。

(8) 放出制御層を含む粘着剤層が、支持体側から順に、粘着剤層A/放出制御層/粘着剤層Bの積層構造を有する、上記(1)記載の経皮吸収製剤。

(9) 粘着剤層B中の薬物の含有量が、 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下である、上記(8)記載の経皮吸収製剤。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の経皮吸収製剤は、支持体の少なくとも片面に、放出制御層を含む粘着剤層を形成

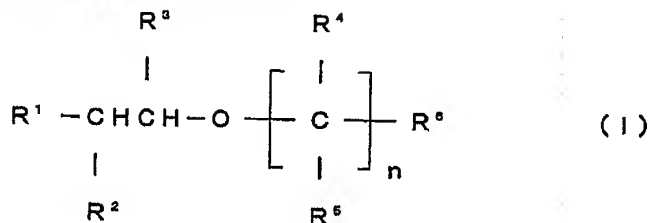
してなるものであり、当該粘着剤層は、粘着剤と薬物（但し、1, 2-エタンジオール誘導体を除く）を含有する。

【0010】本発明で使用できる薬物としては、1, 2-エタンジオール誘導体を除く薬物であり、治療目的に応じて任意に選択される。具体的には、コルチコステロイド類、鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生物質、麻酔剤、抗菌剤、抗真菌剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、性ホルモン剤、抗鬱剤、脳循環改善剤、制吐剤、抗腫瘍剤、生体医薬等が挙げられる。これらの薬物は単独で使用しても2種以上併用してもよい。

【0011】薬物として除かれる上記の1, 2-エタンジオール誘導体は、下記一般式(I)で示される。

【0012】

【化1】



【0013】[式中、 R^1 は、置換されていてもよい複素環基を示し； R^2 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を示し； R^3 は、水素原子または低級アルキル基を示し； n 個の R^4 および R^5 は、同一または異なってもよく、水素原子または低級アルキル基を示し； R^6 は、置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環基、またはアンモニオ基を示し；かつ、 n は0~6の整数を示す。]

【0014】上記一般式(I)において、特にことわらない限り、各用語は次の意味を有する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。低級アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルなどの $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基を意味する。低級アルケニル基とは、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどの $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル基を意味する。低級アルケニルオキシ基とは、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル-O-基を意味する。シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの $\text{C}_{3\sim6}$ シクロアルキル基を意味する。低級アルコキシ基とは、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル-O-基を意味する。低級アルキルチオ基とは、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル-S-基を意味する。

【0015】アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニルを意味する。アリールオキシ基とは、アリール-O-基を意味する。アル低級アルキル基とは、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチルなどの $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル基を意味する。アル低級アルケニル基とは、例えば、スチリル、シンナミルなどの $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル基を意味する。アル低級アルコキシ基とは、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル-O-基を意味する。アル低級アルキルチオ基とは、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル-S-基を意味する。低級アルキレンジオキシ基とは、例えば、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシなどの $\text{C}_{1\sim4}$ アルキレンジオキシ基を意味する。

【0016】低級アシル基とは、例えば、ホルミル、アセチルおよびブチリルなどの $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル-CO-基を意味する。アロイル基とは、アリール-CO-基を意味する。低級アルキルスルホニル基とは、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル-SO₂-基を意味する。アリールスルホニル基とは、アリール-SO₂-基を意味する。低級アルキルスルホニルオキシ基とは、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル-SO₂-O-基を意味する。アリールスルホニルオキシ基とは、アリール-SO₂-O-基を意味する。アリールスルホニルアミノ基とは、アリール-SO₂NH-基を意味する。低級アルキルスルホニルア

ミノ基とは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル- SO_2NH -基を意味する。ジ低級アルキルアミノ基とは、ジ $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ基を意味する。アンモニオ基とは、例えば、トリメチルアンモニオおよびトリエチルアンモニオなどのトリ $C_{1\sim 6}$ アルキルアンモニオ基を意味する。

【0017】含窒素複素環基とは、例えば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ヒリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、アリニルおよびインダゾリルなどの、環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環の、縮合環または架橋環の複素環基を意味する。

【0018】複素環基とは、上記した含窒素複素環基、並びに、例えば、フリル、チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、ピラニル、クロメニル、クロマニル、ベンゾピラニル、キサンチニル、チオピラニル、チアントレニル、フェノキサンチニルなどの、環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子および/または硫黄原子を含む5員もしくは6員環の、縮合環または架橋環の複素環基を意味する。複素環カルボニル基とは、複素環-CO-基を意味する。

【0019】一般式(I)の R^1 における「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子；置換されていてもよい、アミノ基、低級アルキル基、アリール基、アル低級アルキル基、低級アルコキシ基、アル低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニル基、低級アルケニルオキシ基、アル低級アルキルチオ基、アル低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基および複素環基；保護されたアミノ基；保護されていてもよいヒドロキシル基；ニトロ基；オキソ基；および低級アルキレンジオキシ基などが挙げられ、これら一種以上の置換基で置換されていてもよい。

【0020】一般式(I)の R^1 の「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい、低級アルキル基、アリール基、アル低級アルキル基、低級アルコキシ基、アル低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニル基、低級アルケニルオキシ基、アル低級アルキルチオ基、アル低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基および複素環基」の置換基、並びに、 R^6 における「置換されていてもよい含窒素複素環基」の置換基としては、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されたカルボキシ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アシル基、アル低級アルキル基、アル低級アルケニル基、複素環基、複素環カルボニル基、オキソ基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら一種以上の置換基で置換されていてもよい。

【0021】また、一般式(I)の R^1 における「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」の置換基、および R^6 における「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基および/または保護されたカルボキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アシル基、アル低級アルキル基、複素環基、オキソ基で置換されていてもよい複素環カルボニル基、アダマンチル基、低級アルキルスルホニル基、並びにアリールスルホニル基が挙げられ、これら一種以上の置換基で置換されていてもよい。

【0022】また、一般式(I)の R^2 における保護されていてもよいヒドロキシル基、 R^1 における「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての「保護されたアミノ基」および「保護されていてもよいヒドロキシル基」、並びに R^6 における「置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環基」の置換基としての「保護されていてもよいヒドロキシル基」、「保護されたカルボキシ基」、「保護されていてもよいアミノ基」、「保護されていてもよいヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基」の「保護されていてもよいヒドロキシル基」、および「保護されたカルボキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基」の「保護されたカルボキシ基」の保護基としては、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodora W. Green)(1991年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載された通常のヒドロキシル基、カルボキシ基およびアミノ基の保護基が挙げられ、特に、ヒドロキシル基の保護基としては、例えば、低級アルキル基、低級アシル基および2-テトラヒドロピラニル基、並びに置換されていてもよいベンジルのようなアル低級アルキル基などが挙げられる。

【0023】本発明で使用する薬物が塩を形成し得る薬

物である場合、フリー体であっても医薬上許容される塩であってもよい。医薬上許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸等のカルボン酸や、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等のスルホン酸等の有機酸等の酸との塩や、ナトリウム塩やアンモニウム塩等の塩基塩が挙げられる。

【0024】また、本発明においては、医薬上許容される塩と共に、当該塩のフリー化剤を配合し、粘着剤層中で当該塩をフリー化してもよい。フリー化剤としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、トリエチルアミン、テトラエチルアンモニウム、アンモニア、カプリル酸ナトリウム等の塩基や、塩酸、コハク酸、酢酸等の酸が挙げられる。経皮吸収性の点からは、粘着剤層中に含有させる薬物の経皮吸収性は、薬物のフリー体＞粘着剤層中でフリー化された薬物＞薬物の医薬上許容され得る塩、の順となる。

【0025】本発明で使用する薬物は、粘着剤層中、0.5～60重量%、好ましくは1～30重量%の範囲で含有される。当該含有量が0.5重量%未満の場合には、薬理効果を発揮するために充分な薬物量を吸収させることが難しい。逆に、60重量%を超える場合には、粘着剤層の皮膚接着性が低下して皮膚面に確実に接着させることが困難となると共に、薬理効果の点で増量効果あまり期待できないので、経済的に不利となる。

【0026】本発明において、粘着剤層に含有される粘着剤は、皮膚面に粘着貼付し、かつ粘着剤層中に含有される薬物を皮膚面から経皮投与できるものであり、常温で粘着性を有する粘着膏体である。

【0027】このような粘着剤としては、皮膚面に接した際に皮膚刺激等を生じないような、従来から使用されている、アクリル系粘着剤、天然ゴム系粘着剤、合成ゴム系粘着剤（合成イソプレンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン/ブタジエンゴム、スチレン/イソプレン/スチレンゴム、スチレン/ブタジエン/スチレンゴム等の合成ゴム成分を主成分として含有）、シリコン系粘着剤、ビニルエステル系粘着剤、ビニルエーテル系粘着剤等の医療用の粘着剤が好ましい。

【0028】上記粘着剤のうち、品質の安定性や粘着特性の調整のしやすさの点から、(メタ)アクリル酸C_{2~18}アルキルエステルを重合成分として40重量%以上含む重合体を主成分とするアクリル酸エステル系粘着剤；ポリイソブチレン、ポリイソブレンおよびスチレン-ジエン-スチレン共重合体から選ばれる少なくとも一種を主成分とするゴム系粘着剤；および、ジメチルシロキサン単位を含むポリオルガノシロキサンを主成分とするシリコン系粘着剤の群から選ばれる少なくとも一種の粘着剤が好ましい。これらの中でも、薬物の含量安定

性の点から、ポリイソブチレンを主成分とするゴム系粘着剤が特に好ましい。

【0029】上記アクリル酸エステル系粘着剤としては、上記組成からなるものであれば限定されないが、粘着特性の変更の容易さ等の点から、一種もしくは二種以上の(メタ)アクリル酸C_{2~18}アルキルエステル50～98重量%と、一種もしくは二種以上の共重合可能な単量体2～50重量%を共重合して得られる共重合体が好ましい。

【0030】上記の(メタ)アクリル酸C_{2~18}アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素数が2～18、好ましくは4～12の一級～三級アルコールと、アクリル酸もしくはメタクリル酸とから得られるエステルが挙げられる。

【0031】上記の共重合可能な単量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも一箇有すると共に、カルボキシ基(例えば、(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸等)；ヒドロキシ基(例えば、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル等)；スルホ基(例えば、スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、(メタ)アクリル酸スルホプロピルエステル、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸等)；アミノ基(例えば、(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステル等)；アミド基(例えば、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、N-メチロールプロパン(メタ)アクリルアミド等)；アルコキシ基(例えば、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル等)等の官能基を側鎖に有する単量体が挙げられる。

【0032】これら以外の共重合可能な単量体としては、例えば、(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン等が挙げられる。

【0033】上記の共重合可能な単量体は、一種もしくは二種以上を使用することができるが、粘着特性としての接着性や凝集性、粘着剤層中に含有される薬物の放出

性等の点から、カルボキシル基含有単量体やヒドロキシル基含有単量体の少なくとも一種を1~50重量%、特に3~20重量%の範囲で共重合し、必要に応じて、上記に例示の他の共重合可能な単量体、例えば、酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンのようなビニル系単量体を40重量%以下、特に30重量%以下の範囲で共重合することが好ましい。

【0034】具体的なアクリル系粘着剤としては、2-エチルヘキシルアクリレートとアクリル酸とからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-ヒドロキシエチルアクリレートとからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-メトキシエチルアクリレートと酢酸ビニルとからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸とからなる共重合体等が挙げられる。

【0035】本発明においては、粘着剤層は、さらに、グリコール類、油脂類、脂肪酸類、アルコール類および脂肪酸エステル類からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機液状成分を含有することが好ましい。粘着剤層が当該有機液状成分を含有することにより、皮膚接着性や薬物の皮膚透過性の向上、剥離時の皮膚刺激の低減等の効果をさらに向上させることができる。つまり、薬物の皮膚透過性を向上させることができると共に、有機液状成分が粘着剤と相溶して粘着剤層を可塑化するので、皮膚面に貼付した際に皮膚に対してソフト感を与えることができ、さらに架橋処理を施すことにより適度な凝集力を付与し、使用後の剥離時の皮膚刺激を低減することができる。

【0036】上記グリコール類としては、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられる。ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコール等の高分子量のもの、200~1000の重量平均分子量のものが好ましい。

【0037】上記油脂類としては、オリーブ油、ひまし油、スクワレン、スクワラン、オレンジオイル、ミネラルオイル等が挙げられる。

【0038】上記脂肪酸類としては、モノカプリン酸、オレイン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ウンデシレン酸、イソステアリン酸、リノール酸等の炭素数が6~20のものが挙げられる。

【0039】上記アルコール類としては、上記グリコール類以外のアルコール類であって、炭素数1~20のアルコールをいい、エタノールやメタノール、オクチルアルコール、エトキシ化ステアリアルアルコール、1, 3-ブタンジオール、デシルアルコール、シネオール、オレイルアルコール等の炭素数1~20のものが挙げられる。

【0040】上記脂肪酸エステル類としては、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、オレイン酸エチル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ニコチン酸ラウリル、ピロリドンカルボン酸ラウリル等の総炭素数が6~20のものが挙げられる。

【0041】上記有機液状成分の含有量は、粘着剤100重量部に対して、好ましくは3~200重量部、より好ましくは10~180重量部、特に好ましくは20~100重量部である。有機液状成分の含有量が少なすぎると、添加することによる効果が期待できないおそれがあり、逆に、多すぎると、粘着剤層が可塑化されすぎて凝集力が低下し、架橋処理を施しても皮膚面に糊残り現象を生じて剥離時の皮膚刺激を増大させてしまうおそれがある。

【0042】上述したように、本発明においては、薬物の含量安定性の点から、粘着剤としてポリイソブチレンを主成分とするゴム系粘着剤を用いることが好ましいが、この場合、上記有機液状成分として、高級脂肪酸の低級アルキルエステルを含有することが好ましい。

【0043】具体的には、ポリイソブチレンとしては、粘度平均分子量(M_v)が90万~210万の高分子量のポリイソブチレンと、M_vが1万~20万の中分子量のポリイソブチレンと、M_vが500~4000の低分子量のポリイソブチレンを適宜組み合わせる用いることが、皮膚面に貼付する際の粘着特性のバランス(接着力、凝集力、タック等)の点から好ましい。

【0044】上記各ポリイソブチレンの配合割合は、高分子量のポリイソブチレンを10~80重量%、特に20~70重量%の範囲とし、中分子量のポリイソブチレンを0~90重量%、特に10~80重量%の範囲とし、低分子量のポリイソブチレンを0~80重量%、特に0~60重量%の範囲とすることが好ましい。このような範囲で各ポリイソブチレンを配合することによって、得られるポリイソブチレン系の粘着剤は粘着特性のバランスに優れたものとなり、本発明における薬物の経皮吸収性を効果的に発揮できる。

【0045】一方、有機液状成分として的高级脂肪酸の低級アルキルエステルとしては、具体的には、ミリスチン酸イソプロピルやセバシン酸ジエチル等の炭素数が10~14の高級脂肪酸と、炭素数が1~3の低級アルコールとのエステル化物が挙げられる。これらの有機液状成分の配合量は、ポリイソブチレンを主成分とするゴム系粘着剤100重量部に対して、3~80重量部、特に10~40重量部が好ましい。この範囲の配合量であれば、貼付する皮膚面の薬物による皮膚刺激が低減すると共に、薬物の経皮吸収性を向上させることができる。

【0046】また、本発明においては、必要に応じて、粘着剤と共に粘着付与剤を使用して、粘着剤層の粘性を増大させてもよい。粘着付与剤としては、例えば、ロジ

ン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クロマシーンデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂等が挙げられる。

【0047】また、本発明においては、粘着剤層は、必要に応じて、さらに、抗酸化剤や顔料、充填剤、経皮吸収促進剤、薬物安定化剤、薬物溶解性向上剤、薬物溶解性抑制剤等の添加剤を含有してもよい。一般的には、これらの添加剤は、粘着剤層中、通常0.1～50重量%、好ましくは1～10重量%程度の量で含有される。

【0048】本発明においては、粘着剤層は放出制御層を含んでいる。当該放出制御層は、粘着剤層に含有される薬物が拡散移動によって粘着剤層表面から貼付された皮膚面に放出される際の、その放出量および放出速度を制御するための層であり、自由拡散に対するバリア機能を発揮するものである。

【0049】本発明における、放出制御層を含んだ粘着剤層の具体的な構造としては、支持体側から順に、例えば、粘着剤層A/放出制御層/粘着剤層Bの積層構造が挙げられる。この場合、粘着剤層Aおよび粘着剤層Bの組成は同一であっても異なってもよく、具体的には、粘着剤や有機液状成分等の種類や配合量、および薬物の配合量が異なってもよい。

【0050】上記の各放出制御層としては、紙、不織布、織布、有孔プラスチック膜等が挙げられ、薬物が溶け込むような材質からなるものであれば、無孔プラスチック膜（例えば、ポリエチレン膜、ポリプロピレン膜、エチレン/酢酸ビニル共重合体膜）であってもよい。しかしながら、無孔プラスチック膜を用いた場合には、薬物の粘着剤層Aからの放出速度が低下して、粘着剤層A中の薬物の有効利用率が低下するおそれがあり、また、有機液状成分により膨潤してしわが発生するおそれがある。従って、好ましくは、有孔プラスチック膜、特にプラスチック多孔質膜を用いることがよい。また、プラスチック多孔質膜の厚みは特に限定されないが、皮膚面への貼付時の違和感、所謂、ゴワゴワ感を少なくするためには、100 μ m以下の範囲の厚みのものを用いることが好ましい。

【0051】本発明で利用できるプラスチック多孔質膜としては、具体的には、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、エチレン/酢酸ビニル共重合体、酢酸ビニル/塩化ビニル共重合体、可塑性塩化ビニル、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、ポリエステル等の材質からなるものが挙げられる。これらのうち、上記有機液状成分に対して充分な耐性（例えば、非膨潤性等）を有するものとして、高分子量ポリエチレンや、超高分子量ポリエチレン等が好適に使用される。

【0052】また、上記プラスチック多孔質膜は、薬物の放出制御性の点から、気孔率が20～60%、特に25～55%程度であるものを使用するのが好ましい。また、その孔径が50 μ m以下、特に20～35 μ mの範

囲のものを使用するのが好ましい。

【0053】本発明においては、粘着剤層を放出制御層を含む構成とすることによって、本発明の目的である放出量の制御および放出速度の制御を行ない、薬物を持続的に体内に経皮吸収させると共に、薬物による皮膚刺激が抑制されるように制御するものである。具体的な制御基準は、粘着剤層B（皮膚接触面側）中の薬物の含有量を、200 μ g/cm²以下、特に75～150 μ g/cm²の範囲とすることが好ましく、さらに粘着剤層A（支持体側）から粘着剤層Bへの薬物の移動速度を、120 μ g/cm²/t^{1/2}以下、特に70～120 μ g/cm²/t^{1/2}程度の範囲に調整することがより好ましい。

【0054】即ち、粘着剤層Bは皮膚接触面側に位置するものである。粘着剤層B中に存在する薬物は皮膚面への貼付後、すぐに皮膚面へ放出しはじめる。従って、粘着剤層B中の薬物の含有量が多すぎると、皮膚面への放出量の制御をしにくくなるので、本発明においては、粘着剤層B中の薬物の含有量を200 μ g/cm²以下に設定することが好ましい。加えて、粘着剤層Bからの薬物の放出速度を180 μ g/cm²/t^{1/2}以下、特に10～150 μ g/cm²/t^{1/2}に制御することがより好ましい。この放出速度の制御は、粘着剤層の厚み、組成、薬物の総含有量および濃度、有機液状成分の含有量を調整することにより行うことができる。

【0055】一方、粘着剤層Aに含有される薬物は、皮膚面へ放出されるには放出制御層を透過する必要がある。このことは持続的な放出に関与する。従って、あまりに放出制御層の透過速度が大きすぎると、短時間に皮膚面に多量の薬物が放出されて持続的な放出ができなくなるので、粘着剤層Aから粘着剤層Bへの薬物の移動速度を、120 μ g/cm²/t^{1/2}以下、特に70～120 μ g/cm²/t^{1/2}に制御することが好ましい。この移動速度の制御は、粘着剤層の組成、放出制御層の材質および厚みを調整することにより行うことができる。

【0056】本発明において使用される支持体としては、粘着剤層を保持して、貼付操作性を向上できるものであれば特に限定されず、例えば、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、エチレン/酢酸ビニル共重合体、酢酸セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル/塩化ビニル共重合体、ポリウレタン等の材料からなるプラスチックフィルムや、紙、織布、不織布およびこれらの積層体、並びにこれらと金属箔との積層体等が挙げられる。

【0057】上記の支持体の厚みは、皮膚面に本発明の経皮吸収製剤を貼着したときに違和感が生じず、かつ皮膚面から剥離除去する際にちぎれない程度の機械的強度を付与できる厚みであり、通常1～50 μ m程度であり、好ましくは1～30 μ mである。

【0058】本発明においては、取扱性や皮膚に対する密着性、密封包帯療法による経皮吸収性向上等の点から、上記の放出制御層を含む粘着剤層は、直接的にまたは投与性向上のための下塗り剤等を介して間接的に、支持体の少なくとも片面に形成されることが好ましい。

【0059】本発明の経皮吸収剤は以下のようにして得ることができる。まず、剥離処理したフィルム等の離型ライナー上に粘着剤層用塗布液を塗布し乾燥する（粘着剤層Bの形成）。これとは別に、支持体上に粘着剤層用塗布液を塗布し乾燥する（粘着剤層Aの形成）。そして放出制御層の両側に、それぞれ、離型ライナー上の粘着剤層Bと支持体上の粘着剤層Aを貼り合わせて、離型ライナーを剥離することにより、支持体/粘着剤層A/放出制御層/粘着剤層Bの構成の経皮吸収剤を得る。

【0060】本発明の経皮吸収剤の形態は特に限定されないが、操作性の点からテープ状とすることが好ましい。

【0061】

【実施例】以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲内で種々の応用が可能である。なお、以下の文中で部および%とあるのは、重量部および重量%を示す。

【0062】実施例1

アクリル系粘着剤（アクリル酸2-エチルヘキシル/アクリル酸共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル/アクリル酸=95/5（重量比））75重量部を酢酸エチルに溶解し、これにセバシン酸ジエチル20重量部およびベタヒスチンフリー体5重量部を配合して粘着剤層用塗布液を調製した。剥離処理したポリエステルフィルム上に上記塗布液を乾燥後の厚みが30 μ mとなるように塗布し乾燥した（粘着剤層Bの形成）。これとは別に、支持体（厚さ6 μ mのポリエステルフィルムと坪量8g/m²のポリエステル不織布とを貼り合せたもの）の不織布面上に、上記塗布液を乾燥後の厚みが60 μ mとなるように塗布し乾燥した（粘着剤層Aの形成）。放出制御層として、厚さ50 μ mの高分子量ポリエチレン多孔質膜（気孔率45%、日東電工（株）製のポリエチレン膜、商品名プレスロン）を使用し、その両側に、それぞれ、剥離処理したポリエステルフィルム上の粘着剤層Bと、支持体上の粘着剤層Aを貼り合わせて、剥離処理したポリエステルフィルムを剥離し、支持体/粘着剤層A/放出制御層/粘着剤層Bの構成の経皮吸収剤を得た。

【0063】実施例2

ポリイソブチレン系粘着剤（粘度平均分子量140万ポリイソブチレン100部と粘度平均分子量6万ポリイソブチレン100部の混合物）60重量部をヘキサンに溶解し、これにミリスチン酸イソプロピル30重量部およびベタヒスチンフリー体10重量部を配合して粘着剤層

用塗布液を調製した。剥離処理したポリエステルフィルム上に上記塗布液を乾燥後の厚みが20 μ mとなるように塗布し乾燥した（粘着剤層Bの形成）。これとは別に、支持体（厚さ6 μ mのポリエステルフィルムと坪量8g/m²のポリエステル不織布とを貼り合せたもの）の不織布面上に、上記塗布液を乾燥後の厚みが30 μ mとなるように塗布し乾燥した（粘着剤層Aの形成）。放出制御層として、厚さ50 μ mの超高分子量ポリエチレン多孔質膜（気孔率30%、日東電工（株）製の超高分子量ポリエチレン膜、商品名燐マツ）を使用し、その両側に、それぞれ、剥離処理したポリエステルフィルム上の粘着剤層Bと、支持体上の粘着剤層Aを貼り合わせて、剥離処理したポリエステルフィルムを剥離し、支持体/粘着剤層A/放出制御層/粘着剤層Bの構成の経皮吸収剤を得た。

【0064】比較例1

実施例1と同様の粘着剤層塗布液を調製し、実施例1と同様の支持体の不織布面上に、上記塗布液を乾燥後の厚みが90 μ mとなるように塗布し乾燥して、支持体/粘着剤層の構成の経皮吸収剤を得た。

【0065】比較例2

アクリル系粘着剤（アクリル酸2-エチルヘキシル/アクリル酸共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル/アクリル酸=95/5（重量比））95重量部を酢酸エチルに溶解し、これにベタヒスチンフリー体5重量部を配合して粘着剤層用塗布液を調製した。実施例1と同様の支持体の不織布面上に、上記塗布液を乾燥後の厚みが90 μ mとなるように塗布し乾燥して、支持体/粘着剤層の構成の経皮吸収剤を得た。

【0066】比較例3

実施例2と同様の粘着剤層塗布液を調製し、実施例2と同様の支持体の不織布面上に、上記塗布液を乾燥後の厚みが50 μ mとなるように塗布し乾燥して、支持体/粘着剤層の構成の経皮吸収剤を得た。

【0067】比較例4

ポリイソブチレン系粘着剤（粘度平均分子量140万ポリイソブチレン100部と粘度平均分子量6万ポリイソブチレン100部の混合物）90重量部をヘキサンに溶解し、これにベタヒスチンフリー体10重量部を配合して粘着剤層用塗布液を調製した。実施例1と同様の支持体の不織布面上に、上記塗布液を乾燥後の厚みが50 μ mとなるように塗布し乾燥して、支持体/粘着剤層の構成の経皮吸収剤を得た。

【0068】実施例1-2および比較例1-4で得られた経皮吸収剤について以下の試験を行った。

【0069】試験例1（放出性試験）

上記各実施例および比較例にて得た経皮吸収剤を10cm²の円形に打ち抜き、日本薬局方溶出試験第2法（パドル法）に準じて水中放出試験を行なった。その結果を図1に示した。図1の結果から、放出制御層を粘着

剤層中に介在させることによって、薬物の放出パターンを任意に制御することが明らかである。

【0070】試験例2（皮膚刺激性試験）

上記各実施例および比較例にて得た経皮吸収製剤を10 cm²の円形に打ち抜き、これを予め背部を刈毛、剃毛および垢取りをしたウィスター系ラット（8週齢）の背部の皮膚面に貼付した。貼付後18時間経過後に、製剤を剥離除去し、貼付部位の皮膚面の薬物による刺激の有無を、ドレイズらの基準に準じて判定した。結果を表1に示した。なお、判定基準は以下の通りである。

【0071】＜皮膚刺激性＞

○：皮膚刺激が認められない。

△：弱い皮膚刺激が認められる。

×：中程度以上の皮膚刺激が認められる。

【0072】試験例3（ヘビ皮による透過性試験）

上記各実施例および比較例にて得た経皮吸収製剤を直径6 mmの円形に打ち抜き、脱皮したヘビ（アミメニシキヘビ）皮の片面に貼付した。このヘビ皮を経皮吸収製剤を貼付していない面で直径6 mmの拡散セルに装着し、薬物が拡散セルに透過した量を測定することにより、透過性を評価した。透過した薬物の量はHPLCで測定し、単位面積当たりの薬物の透過量（24時間積算量）と単位面積当たりの薬物の最大透過速度を算出した。結果を表1に示した。

【0073】

【表1】

実施例	皮膚刺激性	透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) (24 時間積算量)	最大透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
実施例1	○	380	18.5
比較例1	×	410	63.0
比較例2	○	105	5.2
実施例2	○	200	15.0
比較例3	×	220	65.0
比較例4	○	100	7.5

【0074】上記表1の結果から明らかなように、実施例1-2の製剤は、ほとんど薬物による皮膚刺激を有さず、薬物の透過性の点でも実用上問題ないものであった。一方、放出制御層を有しない比較例1-4の製剤は、薬物による皮膚刺激や透過性の点で実用的に満足できるものではなかった。比較例1および3は、有機液状成分を含有するが放出制御層を有しないため、薬物の最大透過速度が大きく、そのために薬物による皮膚刺激が生じていた。比較例2および4は、制放出制御層を有さないが有機液状成分を含有しないため薬物の透過量が少

なかった。

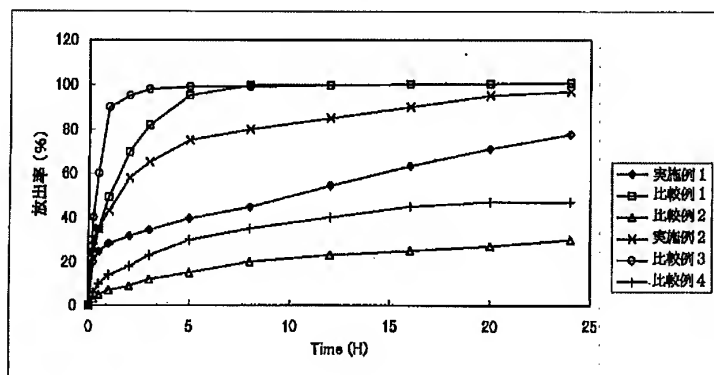
【0075】

【発明の効果】以上の説明で明らかなように、本発明によれば、薬物を持続的に経皮吸収させて、所望の薬理効果を長時間にわたって発揮できると共に、薬物による皮膚刺激が抑制された、経皮吸収性と低皮膚刺激性が両立した経皮吸収製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例1における水中放出試験の結果を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 味呑 憲二郎

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(72)発明者 仲野 善久

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA74 AA81 AA82 BB31 DD37
DD38 DD41 DD44 EE03 EE04
EE10 EE12 EE27 EE51 FF31
FF70